

Untersuchungen von transanularen Eliminationen und Substitutionen mit Hilfe von Isotopen

Von Prof. Dr. VLADIMIR PRELOG

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

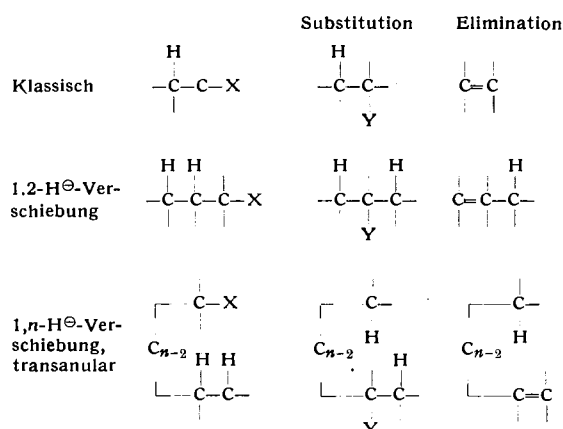
Hauptvortrag auf dem XVI. Internationalen Kongreß für Reine und Angewandte Chemie 1957 in Paris*)

Die neuartigen transanularen Eliminations- und Substitutionsreaktionen bei mittleren Ringverbindungen wurden durch Markierung mit ^{14}C und Deuterium eingehender untersucht. Die Markierung erlaubt bei einfach substituierten Verbindungen, die Abhängigkeit des nicht-klassischen Reaktionsverlaufs von der Ringgröße und die Art der dabei vorkommenden Hydrid-Verschiebungen zu bestimmen.

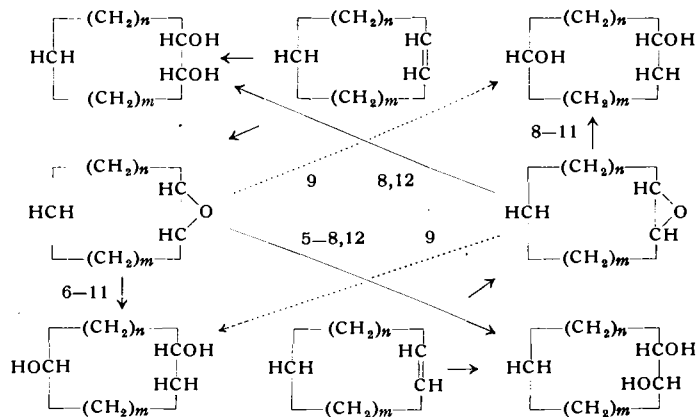
Einleitung

Die klassische organische Chemie hat sich auf das Prinzip der geringsten Strukturänderung bei chemischen Reaktionen gestützt, auf dem die meisten chemischen Konstitutionsbeweise beruhen. Im Gegensatz dazu findet man immer öfter, daß auch bei einfachsten Reaktionen, wie Substitutionen und Eliminationen, Umlagerungen vorkommen, bei welchen Atome oder Atomgruppen wandern und das Prinzip der geringsten Strukturänderung nicht mehr gültig ist. Solche Umlagerungen sind besonders für Reaktionen, bei welchen Carbonium-Ionen oder äquivalente Teilchen als Zwischenprodukte angenommen werden, charakteristisch und wurden schon relativ früh dort erkannt, wo sie mit einer Änderung des Gerüsts

wo sich das Gerüst während der Reaktion nicht ändert, wie das bei Wasserstoff-Verschiebungen der Fall ist, die man früher durch eine Sequenz von Eliminationen und Additionen gedeutet hat. Nach neueren Untersuchungen mit Hilfe von Isotopen finden jedoch direkte Wasserstoff-Verschiebungen häufiger statt, als man früher angenommen hatte²⁾. Meistens handelt es sich um Verschiebungen eines Wasserstoffes mit zwei Elektronen, zwischen zwei direkt gebundenen Kohlenstoff-Atomen, von denen eines die positive Ladung trägt, also um sogenannte 1.2-Hydrid-Verschiebungen (s. Formeln). Die Substitution und die Elimination finden dann nicht am Kohlenstoff-Atom, welches im Edukt den Substituenten trägt, sondern an einem der benachbarten Kohlenstoffatome statt. Nur in wenigen Fällen ließen sich eindeutig 1.3-Hydrid-Verschiebungen nachweisen, die nicht auf eine Sequenz von zwei 1.2-Hydrid-Verschiebungen zurückgeführt werden können³⁾. Es war deshalb überraschend, als man bei gewissen Reaktionen der mittleren Ringverbindungen mit 8 bis 11 Ringgliedern



verbunden sind, wie viele Beispiele aus der Chemie der Terpen-Verbindungen und verwandter Naturstoffe eindrücklich zeigen¹⁾. Schwieriger sind die Abweichungen von dem Prinzip der geringsten Strukturänderung dort erkennbar,



Dirole aus stereoisomeren Cycloolefinen

*) Nach der in der Zusammenstellung der Hauptvorträge „XVI. Internationaler Kongreß für Reine und Angewandte Chemie“ im Verlag Birkhäuser, Basel–Stuttgart erschienenen Fassung.

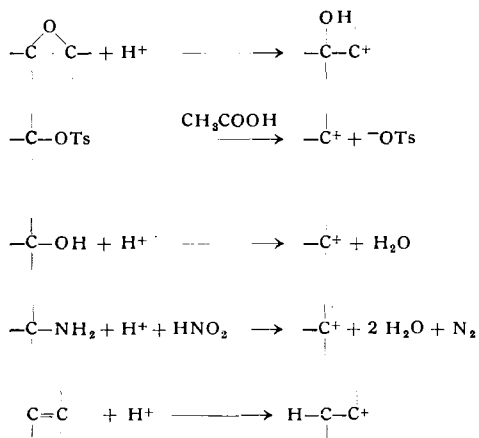
¹⁾ L. Ruzicka in A. R. Todd: Perspectives in Organic Chemistry, Interscience Publishers, New York, London 1956, S. 267.

²⁾ A. Streitwieser jr., Chem. Reviews 56, 571 [1956].

³⁾ E. Doering u. A. P. Wolf, Abstracts of Papers, 12th Internat. Congr. Chem., New York 1951, 437.

sogenannte transanulare Reaktionen fand. Die Substitution und die Elimination finden in einem solchen Fall weder an dem Kohlenstoffatom, welches im Edukt den Substituenten trägt, noch an den benachbarten Kohlenstoffatomen, sondern unter 1.3-, 1.4-, 1.5- oder 1.6-Hydrid-Verschiebung an einem entfernteren, sonst nicht „aktivierten“ Kohlenstoffatom statt.

Die transanularen Substitutionen wurden zuerst bei der Oxydation gewisser stereoisomeren Cycloolefine mit Perameisensäure beobachtet. Ein ähnliches Ergebnis erhielt man durch Oxydation derselben Cycloolefine mit Benzopersäure zu 1.2-Epoxyden und Behandlung der letzteren mit starken Säuren. Die verschiedenen Dirole, welche, ausgehend von stereoisomeren Cycloolefinen, mit verschiedenen Oxydationsmitteln entstehen, sind schematisch zusammengestellt. Die Oxydation mit Osmium(VIII)-oxyd ergibt immer 1.2-Diole: aus dem cis-Kohlenwasserstoff entstehen die cis-Diole und aus dem trans-Kohlenwasserstoff die trans-Diole. Bei der Öffnung der 1.2-Epoxyde, die durch Einwirkung von Persäuren auf cis-Cycloolefine entstehen, erhält man als Hauptprodukte die trans-1.2-Diole, wenn das Edukt 5- bis 7gliedrig oder 12- und mehrgliedrig ist⁴⁾. Aus dem cis-1.2-Oxydo-cyclooctan erhält man neben dem trans-Cyclooctandiol-(1.2) das cis-Cyclooctandiol-(1.4)^{5, 6)}. Das cis-1.2-Oxydo-cyclononan liefert ausschließlich die beiden stereoisomeren Cyclononandiole-(1.5)⁷⁾, das cis-1.2-Oxydo-cyclodecan, eines von den stereoisomeren Cyclodecandiol-(1.6)⁸⁾ und das cis-1.2-Oxydo-cycloundecan, ein Cycloundecandiol-(1.x), welches verschieden ist von den beiden stereoisomeren Cycloundecandiol-(1.2)⁹⁾. Ähnlich geben die trans-1.2-Oxydo-cyclane mit 8 bis 11 Ringgliedern die entspr. stereoisomeren transanularen Dirole. Aus 1.2-Oxydo-cyclohexan und 1.2-Oxydo-cycloheptan konnten neuerdings Cope und Mitarbeiter^{10, 11)} durch Behandlung mit Säuren ganz kleine Mengen von 1.4-Diolen isolieren. Aus allen diesen Ergebnissen folgt, daß die transanulare Substitution bei der Öffnung der



Zu Carbonium-Ionen führende Reaktionen

1.2-Epoxyde mit Säuren bevorzugt bei mittleren Ringverbindungen mit 8 bis 11 Ringgliedern stattfindet, bei gewöhnlichen und großen Ringverbindungen kommt sie nur in ganz untergeordnetem Maße vor.

- ⁴⁾ V. Prelog u. Margrit Speck, *Helv. chim. Acta* 38, 1786 [1955].
⁵⁾ A. C. Cope, S. W. Fenton u. C. F. Spencer, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5885 [1952].
⁶⁾ A. C. Cope, Abstracts of Papers, 14th National Org. Chem. Symp. Amer. chem. Soc., Lafayette, Indiana 1955, 29.
⁷⁾ V. Prelog, K. Schenker u. W. Küng, *Helv. chim. Acta* 36, 471 [1953].
⁸⁾ V. Prelog u. K. Schenker, ebenda 35, 2045 [1952].
⁹⁾ V. Prelog u. Valerie Boardland, ebenda 38, 1776 [1955].
¹⁰⁾ A. C. Cope, H. E. Johnson u. J. S. Stephenson, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 5599 [1956].
¹¹⁾ A. C. Cope, T. A. Liss u. G. W. Wood, *Chem. and Ind.* 1956, 823.

Offenbar entstehen bei der Behandlung der 1.2-Epoxyde mit Säuren Carbonium-Ionen, welche dann bei mittleren Ringverbindungen unter Hydrid-Verschiebungen reagieren. Es stellte sich nun die Frage, ob bei anderen Reaktionen der mittleren Ringverbindungen, bei welchen Carbonium-Ionen als Zwischenprodukte angenommen werden, die Substitution und die Elimination ebenfalls unter Hydrid-Verschiebungen verlaufen. Einige der Reaktionen, die wir untersucht haben, sind schematisch dargestellt. Sie unterscheiden sich von der sauren Hydrolyse der 1.2-Epoxyde wesentlich dadurch, daß bei ihnen die Lage des neu eingetretenen Substituenten oder der entstandenen Doppelbindung gegenüber dem Substituenten im Edukt nicht ersichtlich ist, wenn die Ringverbindung nicht auf irgendeine Art markiert ist. Um den nichtklassischen Verlauf solcher Reaktionen festzustellen, muß man die Edukte entweder substituieren oder mit Isotopen markieren.

Von den erwähnten Reaktionen, die zu Carbonium-Ionen führen, haben wir neuerdings besonders die Acetolyse der nichtsubstituierten Cyclanyl-p-toluolsulfonate in wasserfreier Essigsäure mit Hilfe von ¹⁴C und mit Deuterium untersucht. Wir möchten heute hauptsächlich über gewisse Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten, die einige interessante Einblicke in die Chemie der Carbonium-Ionen gewähren.

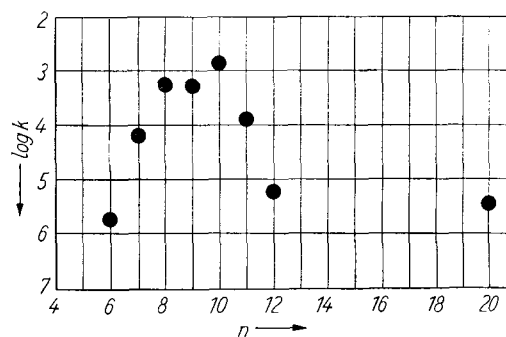


Bild 1
Acetolyse von Cyclanyl-p-toluolsulfonaten

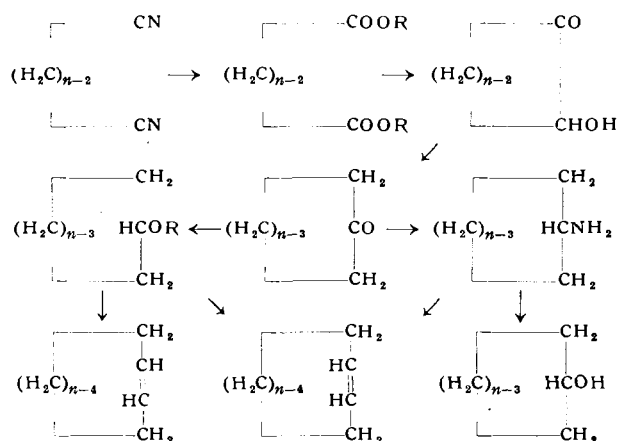
Untersuchungen von transanularen Reaktionen mit ¹⁴C

Die Acetolyse von Cyclanyl-p-toluolsulfonaten wurde zuerst kinetisch untersucht¹²⁾ und festgestellt, daß es sich um eine Reaktion erster Ordnung handelt. Aus der graphischen Darstellung in Bild 1, in welchem die log k als Funktion der Ringgröße aufgetragen sind, kann man sehen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei p-Toluolsulfonaten mittlerer Ringgröße viel größer ist als bei Cyclohexyl-p-toluolsulfonat, Cyclododecyl-p-toluolsulfonat und bei höheren Ringhomologen. Es handelt sich hier offenbar um eine sterische Beschleunigung, wie sie bei mittleren Ringverbindungen schon mehrfach beobachtet worden war. Diese ist am größten bei Cyclodecyl-p-toluolsulfonat, und wir haben deshalb zuerst die Acetolyse dieser Verbindung mit Hilfe von ¹⁴C untersucht.

Das allgemeine Verfahren, welches wir zur Synthese von mit ¹⁴C markierten Ausgangsstoffen von mittlerer Ringgröße verwenden, ist in einem Formelschema dargestellt. Aus einem α, ω-Dibromalkan wird zuerst mit radioaktivem Kaliumcyanid das markierte Dinitril hergestellt, welches durch alkalische Hydrolyse in die entsprechende Dicarbonsäure übergeführt wird. Der mit Diazomethan herge-

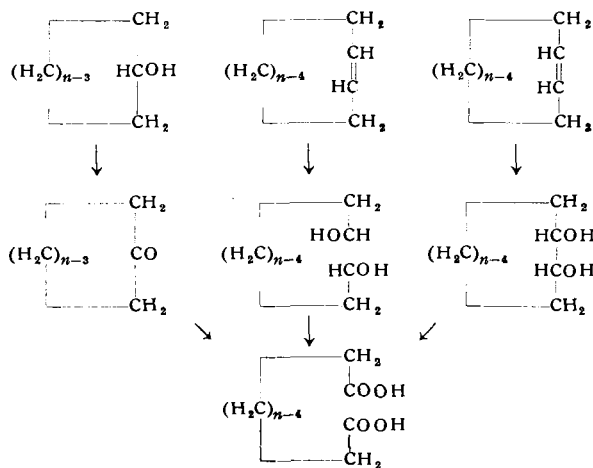
¹²⁾ R. Heck u. V. Prelog, *Helv. chim. Acta* 38, 1541 [1955]; vgl. H. C. Brown u. G. Ham, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2735 [1956].

stellte Dimethylester der Dicarbonsäure ergibt bei der Acyloin-Kondensation das cyclische Acyloin, das mit Zink und Salzsäure zum Cyclanon reduziert wird. Das letztere gibt mit Lithium-aluminiumhydrid das Cyclanol, in dem nun drei von den Kohlenstoff-Atomen so markiert sind,



daß der Kohlenstoff 1 die eine und die dazu in α -Stellung stehenden Kohlenstoffe die andere Hälfte der Radioaktivität tragen. Die Cyclanone dienen auch als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Cyclanyl-aminen, die durch katalytische Hydrierung der Cyclanon-oxime in guter Ausbeute entstehen und auf gleiche Art, wie die Cyclanole an drei Kohlenstoff-Atomen markiert sind.

Wenn man diese Reaktionen, ausgehend von 1,8-Dibromoctan, ausführt, so erhält man das markierte Cyclo-decanol¹³⁾ und das markierte Cyclodecylamin¹⁴⁾. Das p-Toluolsulfonat des ersteren gibt bei der Acetolyse ein Gemisch von beiden stereoisomeren Cyclodecenen und praktisch kein Cyclodecanol, während die Desaminierung des Cyclodecylamins mit salpetriger Säure nur das cis-Cyclodecen und eine kleinere Menge Cyclodecanol lieferte.



Abbaureaktionen von Cycloolefinen und Cyclanolen

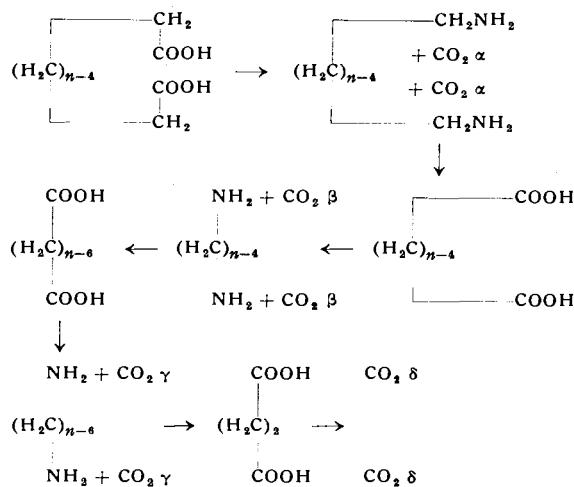
Solche Unterschiede im Verlauf der Reaktionen, bei welchen Carbonium-Ionen als Zwischenprodukte angenommen werden, sind öfters beobachtet worden, und wir wollen sie später diskutieren.

Schematisch sind auch die Abbaureaktionen dargestellt, welche von Cycloolefinen und Cyclanolen zu einer und derselben Dicarbonsäure — im Falle der 10-Ring-Verbindungen — zur Sebacinsäure führen. Das Cyclanol wird mit dem

¹³⁾ H. J. Urech u. V. Prelog, *Helv. chim. Acta* 40, 477 [1957].

¹⁴⁾ V. Prelog, H. J. Urech, A. A. Bothner-By u. J. Würsch, ebenda 38, 1095 [1955].

Chrom(VI)-oxyd zum Cyclanon oxydiert, dessen α -Hydroxymethylen-Derivat mit alkalischem Hydrogenperoxyd abgebaut wird. Die stereoisomeren Cycloolefine werden mit Osmium(VIII)-oxyd in die entsprechenden 1,2-Diole übergeführt, welche mit Blei(IV)-acetat und Sauerstoff in Gegenwart von Benzoylperoxyd die Dicarbonsäure liefern. Wenn alle Reaktionen nun klassisch verlaufen würden, so müßten sich in dieser Dicarbonsäure $\frac{3}{4}$ der Radioaktivität



Systematischer Abbau der Dicarbonsäure

am Carboxyl-Kohlenstoff-Atom-Paar und $\frac{1}{4}$ der Radioaktivität am benachbarten Kohlenstoffatom-Paar befinden. Die tatsächliche Verteilung der Radioaktivität wurde durch den systematischen Abbau der Dicarbonsäure festgestellt¹³⁾. Die Dicarbonsäure wird nach Curtius-Schmidt zu Kohlendioxyd und einem Diamin abgebaut und das letztere mit Kaliumpermanganat zur Dicarbonsäure mit der gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen oxydiert. Durch mehrfache Wiederholung des gleichen Verfahrens werden die Kohlenstoff-Atome paarweise abgebaut und deren Radioaktivität bestimmt. Nach der Entfernung der ersten zwei Kohlenstoff-Atom-Paare sollte sich im erhaltenen Diamin keine Radioaktivität mehr befinden. Wie jedoch Tabelle 1 zeigt, in der die Radioaktivitätsverteilung auf verschiedene Kohlenstoff-Paare in der Sebacinsäure, die wir als α , β , γ , δ und ϵ bezeichnet haben, dargestellt ist, befindet sich in den Acetolyse-Produkten des Cyclodecyl-p-toluolsulfonates hinter der „Klassizitätsgrenzlinie“ eine ganz beträchtliche Menge der Radioaktivität. Daraus läßt sich schließen, daß ein großer Teil der Elimination nicht klassisch verläuft.

10-RING
Acetolyse

	α	β	γ	δ	ϵ
	HOOC — CH ₂	CH ₂ — CH ₂	CH ₂ — CH ₂	CH ₂ — CH ₂	CH ₂ — CH ₂
	HOOC — CH ₂	CH ₂ — CH ₂	CH ₂ — CH ₂	CH ₂ — CH ₂	CH ₂ — CH ₂
trans	0,420	0,218	0,098	0,105	0,164
cis	0,352	0,223	0,129	0,119	0,177

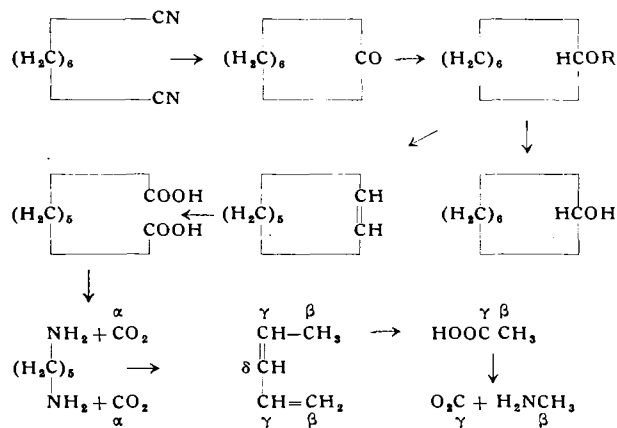
Tabelle 1

Wir haben uns überzeugt, daß dieses Ergebnis nicht durch eine Folge von Additionen und Eliminationen zustande gekommen ist, indem wir die beiden stereoisomeren Cyclodecene unter den Bedingungen der Acetolyse mit

CH₃COOD behandelten. Die Deuterium-Bestimmungen zeigten, daß die beiden Kohlenwasserstoffe dabei praktisch kein Deuterium aufnehmen¹⁵⁾.

Dieselbe Reaktionsfolge, die wir zur Herstellung von markiertem Cyclodecyl-p-toluolsulfonat verwendeten, diente dann auch, ausgehend von 1.10-Dibrom-decan, zur Herstellung des ringhomologen Cyclododecyl-p-toluolsulfonates¹⁶⁾. Dessen Acetolyse ergab fast ausschließlich ein Gemisch von stereoisomeren Cyclododecenen, welches nach dem erwähnten Abbauschema zum 1.8-Diamino-octan abgebaut wurde.

Ein davon etwas verschiedenes Verfahren wurde zur Herstellung des markierten Cycloheptyl-p-toluolsulfonates und zum Abbau seiner Acetolyse-Produkte — des Cycloheptanols und des Cycloheptens — verwendet¹⁷⁾. Nach dem im Formelschema dargestellten Verfahren gingen wir von 1.6-Dibrom-hexan aus, welches durch Umsetzung mit radioaktivem Kaliumcyanid das 1.6-Dicyanhexan gab. Aus diesem wurde nach Ziegler ein Cycloheptanon hergestellt, welches nur am Carbonyl-Kohlenstoff markiert ist. Zur Überführung des durch Acetolyse erhaltenen Cycloheptanols in die Pimelinsäure diente die Oxydation mit Salpetersäure. Ein Curtius-Schmidtscher Abbau der Pimelinsäure führte zum 1.5-Diamino-pentan, welches durch die erschöpfende Methylierung zum Piperylen abgebaut wurde. Durch eine Variante der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd nach Kuhn-Roth erhielten wir daraus die Essigsäure, welche nach dem üblichen Curtius-Schmidt-Abbau Kohlendioxyd



und Methylamin lieferte. Dieses Abbauprodukt hat den Vorteil, daß die letzten Phasen, vom Piperylen ausgehend, im mikroanalytischen Maßstab ausgeführt werden können.

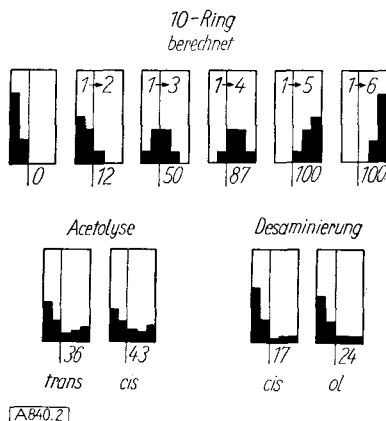


Bild 2
Radioaktivitätsverteilung

¹⁵⁾ Unveröffentlichte Versuche von E. Wunderlich.

¹⁶⁾ Unveröffentlichte Versuche von W. Kung.

¹⁷⁾ Unveröffentlichte Versuche von Sara Jane Rhoads.

In den Bildern 2 und 3 sind die gefundene Radioaktivitätsverteilung über die Kohlenstoff-Atom-Paare α , β , γ , δ und ϵ und die berechnete Radioaktivitätsverteilung nach dem klassischen Reaktionsverlauf und nach einer 1.2-, 1.3-, 1.4-, 1.5- und 1.6-Hydrid-Verschiebung graphisch dargestellt.

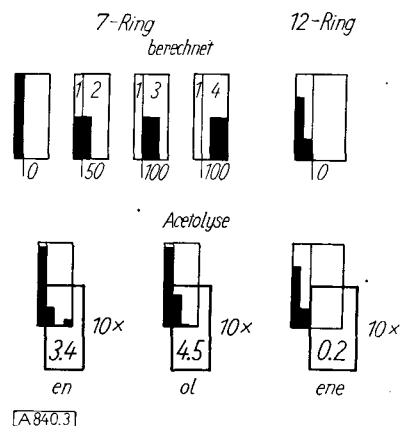


Bild 3
Radioaktivitätsverteilung

Die schwarzen Flächen stellen die Bruchteile der Gesamtradioaktivität pro Kohlenstoff-Atom-Paar dar. Aus den Ergebnissen in der 10-Ring-Reihe lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

a) Sowohl die Art der Reaktionsprodukte als auch die Radioaktivitätsverteilung in ihnen ist bei der Acetolyse und bei der Desaminierung verschieden. Der nichtklassische Verlauf ist ausgeprägter bei der Acetolyse als bei der Desaminierung.

b) Die Radioaktivitätsverteilung in den beiden stereoisomeren Cyclodecenen, die durch Acetolyse entstehen, ist wenig, aber deutlich verschieden.

c) Ein ausgeprägtes Minimum an Radioaktivität an den Kohlenstoff-Atom-Paaren γ und δ ist beweisend für die 1.5- bzw. 1.6-Hydrid-Verschiebungen, da ein solches Minimum nicht durch Kombination vom klassischen Reaktionsverlauf mit 1.2-, 1.3- oder 1.4-Hydrid-Verschiebungen erzeugt werden kann. Die Eliminierung bei der Acetolyse verläuft somit stark transanular.

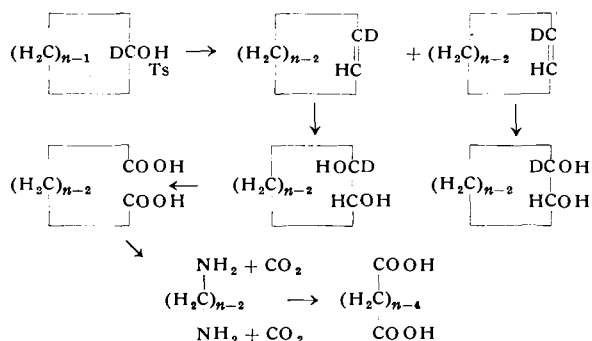
Die Acetolyse in der 12-Ring-Reihe ist dagegen ein eindruckliches Beispiel für den klassischen Reaktionsverlauf. Weniger als 0,2% der Gesamtradioaktivität befindet sich hinter der „Klassizitätsgrenzlinie“, und die gefundene Radioaktivitätsverteilung entspricht innerhalb der Fehlergrenzen der theoretisch berechneten.

Die Acetolyse in der 7-Ring-Reihe ist ein interessanter Grenzfall, bei dem eine kleine, jedoch deutliche Abweichung vom klassischen Reaktionsverlauf festgestellt werden konnte. Die berechnete Radioaktivitätsverteilung ist hier wegen der verschiedenen Markierung des Eduktes etwas verschieden von derjenigen bei den früheren Beispielen. Bei der Darstellung der gefundenen Werte in Bild 3 ist die Ordinate teilweise 10mal vergrößert, damit die Unterschiede besser zu sehen sind.

Untersuchungen von transanularen Reaktionen mit Deuterium

In der Fortsetzung unserer Untersuchungen über die transanulare Substitution und Eliminierung haben wir eine sehr einfache Markierung mit Deuterium verwendet, die darin besteht, daß man die entsprechenden Cyclanone mit Lithium-aluminiumdeuterid reduziert, wobei am

Kohlenstoff-Atom 1 ein Atom Deuterium pro Mol eingeführt wird¹⁷⁾. Die Acetolyse des auf diese Weise markierten Cyclodecyl-p-toluolsulfonates führte zu einem Gemisch der stereoisomeren deuterierten Cyclodecene, von welchen das trans-Isomere nach dem bewährten Schema (s. Formeln) abgebaut wurde. Zuerst sei hervorgehoben, daß das bei der Herstellung des Eduktes eingeführte Atom Deuterium nach der Solvolys im Cyclodecen vollständig wiedergefunden wurde. Erwartungsgemäß findet also während der Acetolyse kein Austausch mit dem Lösungsmittel statt. Falls die Acetolyse klassisch verlaufen würde, sollte schon nach der Oxydation des Cyclodecens zu Sebacinsäure das ganze Deuterium verschwinden. Die beträchtliche Menge Deuterium (Bild 4), die man hinter der „Klassizitätsgrenze“ findet, zeigt deutlich, daß die Reaktion stark nichtklassisch verläuft. In quantitativer Hinsicht stimmen aber die Ergebnisse mit ¹⁴C und Deuterium markierten



Verbindungen nicht überein, indem sich bei der deuterierten Verbindung viel weniger Hydrid-Verschiebungen feststellen lassen als bei der radioaktiven. Bevor wir diesen interessanten Isotopeneffekt, den wir vor kurzem gefunden haben, interpretieren, möchten wir die Ergebnisse weiterer Versuche abwarten^{17a)}. Jedenfalls wissen wir, daß die Versuche mit den Verbindungen, die mit Deuterium markiert sind, wegen der Isotopeneffekte nicht immer mit denjenigen, die mit ¹⁴C ausgeführt wurden, vergleichbar sind.

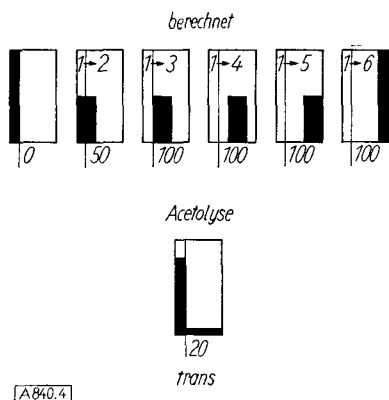


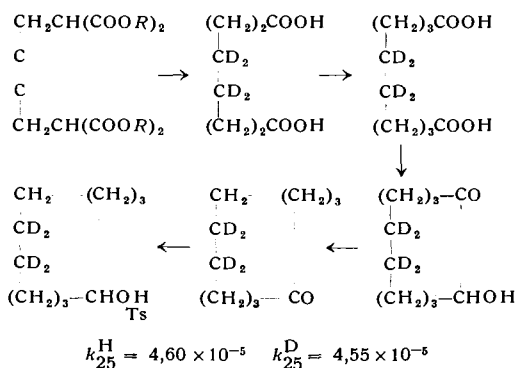
Bild 4
Deuterium-Verteilung im 10-Ring

Der Reaktionsmechanismus der transanularen Hydrid-Verschiebungen

Es stellten sich nun verschiedene Fragen in bezug auf den Reaktionsmechanismus der transanularen Hydrid-Verschiebungen. Offenbar ist der kompakte Bau und die damit zusammenhängende nichtklassische Spannung

^{17a)} Vgl. K. Mislav, S. Borčić u. V. Prelog, *Helv. chim. Acta* 40, 2477 [1957].

bei mittleren Ringverbindungen der entscheidende Faktor. In einem Carbonium-Ion mittlerer Ringgröße besitzen die transanularen axialen Wasserstoffe eine räumliche Lage, welche die transanularen Hydrid-Verschiebungen stark begünstigt. Es kann deshalb vermutet werden, daß die freie Aktivierungsenergie solcher Verschiebungen klein sein wird. Man kann sich sogar fragen, ob hier nicht ein überbrücktes Carbonium-Ion als labiles Zwischenprodukt auftritt, das heißt, ob für eine solche Verschiebung überhaupt eine Aktivierungsenergie notwendig ist. Gekoppelt war damit die Frage nach der physikalischen Ursache der sterischen Beschleunigung der Acetolyse. Nach den Anschauungen von H. C. Brown handelt es sich hier hauptsächlich um die Änderung der Spannung, das heißt um die Änderungen der abstoßenden Wechselwirkungen der nichtgebundenen Atome. Bei einem mittleren Ring sind diese Wechselwirkungen größer im Edukt als in dem Übergangszustand der Acetolyse, was die beobachtete sterische Beschleunigung erklärt. Es wäre aber möglich, daß das Carbonium-Ion und somit auch der Übergangszustand der Acetolyse im Sinne eines „neighbouring group effect“ nach S. Winstein, also durch bindende Wechselwirkungen besonders mit transanularen Wasserstoff-Atomen stabilisiert ist, was zu überbrückten Carbonium-Ionen führen würde.



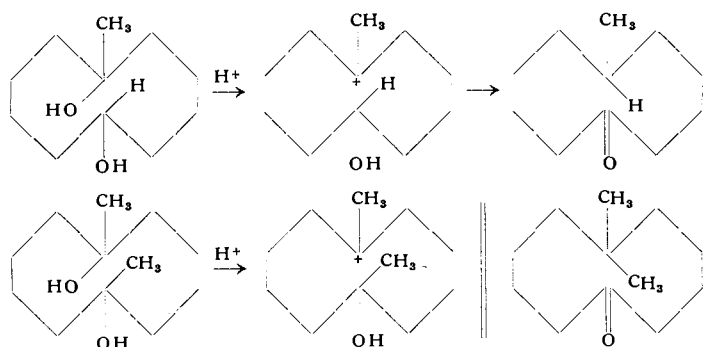
Darstellung von deuteriertem Cyclodecyl-p-toluolsulfonat

Um einen experimentellen Beitrag zu dieser Frage zu liefern, haben wir ein Cyclodecyl-p-toluolsulfonat hergestellt, in dem an den Kohlenstoff-Atomen 5 und 6 vier Wasserstoffe durch Deuterium ersetzt sind¹⁸⁾. Ausgehend von 1.4-Dichlorbutin-(2) wurde die Hexin-tetra-carbonsäure bereitet, welche zuerst deuteriert und dann decarboxyliert wurde. Die erhaltene Tetradeutero-korksäure überführte man nach Arndt-Eistert in die Tetradeutero-sebacinsäure, die auf übliche Weise das Tetradeutero-cyclodecanon lieferte. Wenn die sterische Beschleunigung der Acetolyse wenigstens teilweise auf die bindenden Wechselwirkungen zwischen dem positiv geladenen Kohlenstoff und transanularen Wasserstoff-Atomen zurückzuführen wäre, so müßte man bei der Acetolyse des Tetradeutero-cyclodecyl-p-toluolsulfonates einen Isotopeneffekt in der reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Stufe sehen. Tatsächlich wurde aber, wie die im Formelschema angegebenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten zeigen, kein Isotopeneffekt festgestellt.

Um das verschiedene Verhalten der Cyclodecyl-Kationen, die auf verschiedenen Wegen erhalten werden, zu verstehen, muß man folgendes berücksichtigen. Sowohl von den Edukten, als auch von den entsprechenden Carbonium-Ionen sind bei einer mittleren Ringgröße anscheinend mehrere Rotationsisomere möglich, je nach dem an welcher Stelle des ellipsoiden Ringes sich der positiv geladene

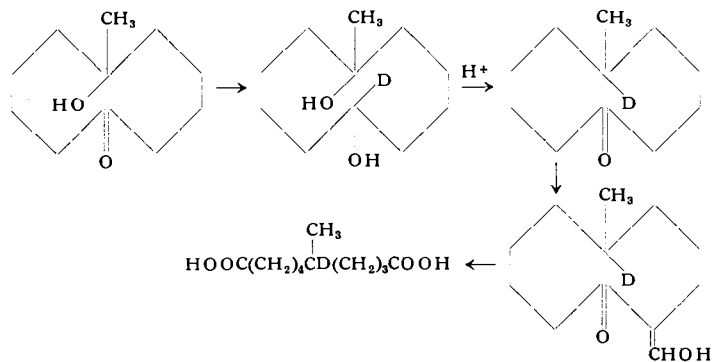
¹⁸⁾ Unveröffentlichte Versuche von S. Borčić.

Kohlenstoff befindet¹⁹⁾. Die freien Aktivierungsenergien der Elimination oder einer Hydrid-Verschiebung, ausgehend von diesen Rotationsisomeren, sind verschieden und von derselben Größenordnung wie die Rotationsbarrieren. Das weitere Schicksal eines Carbonium-Ions und somit die Art der Reaktionsprodukte, die daraus entstehen, werden deshalb in sehr starkem Maße von seiner Geometrie bei der Entstehung abhängig sein. Diese wird aber von der Entstehungsreaktion bestimmt: die exotherme Desaminierung liefert wahrscheinlich ein anderes Gemisch der Rotationsisomeren als die endotherme Acetolyse, welche auf die sterische Hilfe der transanularen Wasserstoff-Atome angewiesen ist und somit zu Rotationsisomeren des Carbonium-Ions führt, welche besonders geeignet für transanulare Hydrid-Verschiebungen sind.



Die 1,6-Deuterid-Verschiebung

Bei den bisher erwähnten Versuchen diente das Deuterium zur Markierung des Ringes. In einem Fall haben wir jedoch eine transanulare Hydrid-Verschiebung auch direkt nachgewiesen, indem wir im Edukt den wandernden Wasserstoff durch Deuterium ersetzen²⁰⁾. Das 1-Methyl-cyclodecandiol-(1.6) gibt durch Behandlung mit Phosphorsäure das tertiäre Carbonium-Ion, welches unter Hydrid-Verschiebung glatt in das 6-Methyl-cyclodecanon-(1) übergeht. Als wir die gleiche Reaktion mit den beiden stereoisomeren 1,6-Dimethyl-cyclodecandiol-(1.6) ausführten, in der Hoffnung, durch eine transanulare Methyl-Wanderung zum 6,6-Dimethyl-cyclodecanon-(1) zu gelangen, erhielten wir im Reaktionsgemisch überhaupt keine Carbonyl-Verbindung, sondern nur einen bicyclischen ungesättigten Kohlenwasserstoff. Es wäre nun möglich, daß die große Methyl-Gruppe, im Gegensatz zum kleinen Wasserstoff, keine Tendenz zeigt, transanular zu



¹⁹⁾ V. Prelog in A. R. Todd: Perspectives in Organic Chemistry, Interscience Publishers, New York, London 1956, S. 96.
²⁰⁾ V. Prelog u. W. Küng, Helv. chim. Acta 39, 1394 [1956].

Wandern oder daß das 6-Methyl-cyclodecanon aus 1-Methyl-cyclodecandiol-(1.6) nicht direkt durch eine 1.6-Hydrid-Verschiebung, sondern über seine Enol-Form durch eine räumliche bevorzugte 1.5-Hydrid-Verschiebung entsteht.

Durch Reduktion des 6-Hydroxy-6-methyl-cyclodecanons-(1) mit Lithium-aluminiumdeuterid stellten wir das 1-Methyl-cyclodecandiol-(1.6) her, das ein Deuterium am Kohlenstoff-Atom 6 trägt. Die Behandlung des letzteren mit Phosphorsäure ergab ein 6-Methyl-cyclodecanon-(1), das über die α -Hydroxymethylen-Verbindung zu δ -Methyl-sebacinsäure abgebaut wurde. Diese enthielt noch ein Atom Deuterium, was eindeutig für eine 1.6-Hydrid-Verschiebung spricht, da bei einer 1.5-Hydrid-Verschiebung schon das 6-Methyl-cyclodecanon-(1) deuterium-frei wäre.

Ausblick

Diese wenigen Beispiele demonstrieren die Nützlichkeit der Isotopen für die Untersuchungen des Verlaufes und des Reaktionsmechanismus der transanularen Substitutionen und Eliminationen, die einen neuen interessanten Reaktionstyp darstellen.

Die Bedeutung der Tatsache, daß mittlere Ringverbindungen transanular reagieren können, für die Interpretation der Reaktionen dieser Verbindungsklasse, muß nicht besonders hervorgehoben werden. Es sei daran erinnert, daß neuerdings die Verbindungen mit mittleren Ringen immer öfters in der Natur gefunden werden oder aus Naturstoffen erhalten werden.

Abschließend sei auf die allgemeine Bedeutung der transanularen Substitutionen und Eliminationen hingewiesen. Wir haben vor uns Reaktionen, bei welchen aus räumlichen Gründen solche Kohlenstoff-Atome rasch und stereospezifisch reagieren, die nach bisherigen Erfahrungen chemisch inert sind. Wer würde nicht an die analogen biochemischen Reaktionen denken, wie zum Beispiel die technisch so wichtigen mikrobiologischen Oxydationen von Steroiden. Bilden dort das Substrat und Enzym ringförmige Komplexe, welche dann transanular reagieren?

Es stellt sich auch die berechtigte Frage, ob durch geeignete Substitution und Wahl der Reaktionsbedingungen Reaktionen, welche analog der transanularen Substitution und Elimination unter Hydrid-Verschiebungen verlaufen, auch in der aliphatischen Reihe und bei gewöhnlichen Ringen erzwungen werden können. Das Beispiel der Acetolyse des Cycloheptyl-p-toluolsulfonates, welches unter üblichen Bedingungen teilweise nichtklassisch reagiert, zeigt, daß dies nicht ausgeschlossen ist und daß solche Reaktionen nicht auf das Gebiet der mittleren Ringe beschränkt sein müssen. Dies alles regt zu neuen Versuchen oder zu neuen Interpretationen der alten Versuche an, und ich hoffe, daß diese sowohl in unserem als auch in anderen Laboratorien erfolgreich sein werden.

Meinen jüngeren Kollegen, die an den Untersuchungen der transanularen Reaktionen mit Hilfe von Isotopen maßgebend beteiligt waren: Stanko Borčić, Axel Bothner-By, Werner Küng, Sara Jane Rhoads, Hans Jakob Urech, Edgar Wunderlich und Joseph Würsch, möchte ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen.

Eingegangen am 7. Oktober 1957 [A 840]